

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

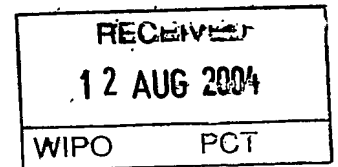
25. 6. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 0 月 3 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 7 3 5 1 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 3 7 3 5 1 1]



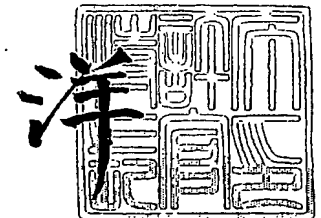
出 願 人 大正製薬株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 7 月 3 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 6 7 6 2 1

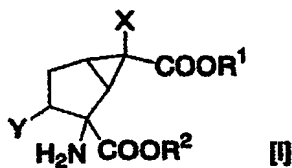
【書類名】 特許願
【整理番号】 00SS-P3564
【あて先】 特許庁長官殿
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 安原 明登
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 坂上 一成
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 太田 裕之
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 中里 篤郎
【特許出願人】
 【識別番号】 000002819
 【氏名又は名称】 大正製薬株式会社
 【代表者】 上原 明
【代理人】
 【識別番号】 100115406
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 佐鳥 宗一
 【電話番号】 03-3985-1147
【選任した代理人】
 【識別番号】 100122437
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 大宅 一宏
【選任した代理人】
 【識別番号】 100074114
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 北川 富造
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 003551
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0217520
 【包括委任状番号】 0217879
 【包括委任状番号】 9703058

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

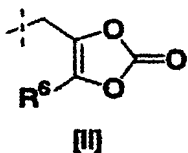
式 [I]

【化 1】



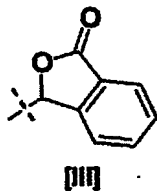
〔式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、ファルネシル基、1 若しくは 2 個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 $-C(O)NR^3R^4$ (式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を示す。) で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式 $-CHR^5OC(O)ZR^6$ (式中、 Z は、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、 R^5 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示し、 R^6 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示す。) で表される基、式 [II]

【化 2】



(式中、 R^6 は前記と同義である。) で表される基、又は式 [III]

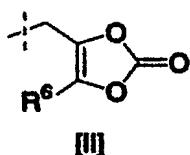
【化 3】



で表される基を示す。

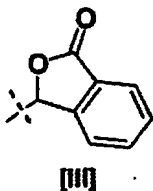
あるいは、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子のとき、他方がファルネシル基、1 若しくは 2 個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 $-C(O)NR^3R^4$ (式中、 R^3 及び R^4 は前記と同義である。) で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式 $-CHR^5OC(O)ZR^6$ (式中、 Z 、 R^5 及び R^6 は前記と同義である。) で表される基、式 [II]

【化 4】



(式中、 R^6 は前記と同義である。) で表される基、又は式 [III]

【化5】



で表される基を示す。

Xは水素原子又はフッ素原子を示す。

Yは、 $-\text{OCHR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ 、 $-\text{SCHR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{CHR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NHCHR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}^7\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NHCOR}^7$ 、又は $-\text{OCOR}^9$ で表される基を示す。

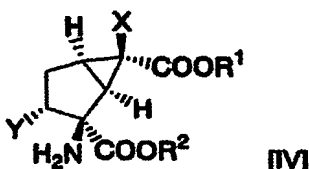
ただし、式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^9 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。]

で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項2】

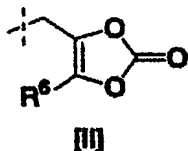
式 [IV]

【化6】



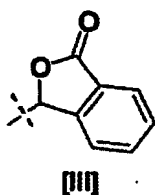
[式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、ファルネシル基、1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ (式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を示す。) で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式 $-\text{CHR}^5\text{OC}(\text{O})\text{ZR}^6$ (式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、 R^5 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示し、 R^6 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示す。) で表される基、式 [II]

【化7】



(式中、 R^6 は前記と同義である。)で表される基、又は式 [III]

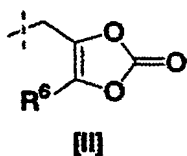
【化8】



で表される基を示す。

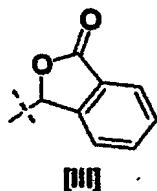
あるいは、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子のとき、他方がファルネシル基、1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 $-C(O)NR^3R^4$ (式中、 R^3 及び R^4 は前記と同義である。)で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式 $-CH(R^5)OC(O)ZR^6$ (式中、 Z 、 R^5 及び R^6 は前記と同義である。)で表される基、式 [II]

【化9】



(式中、 R^6 は前記と同義である。)で表される基、又は式 [III]

【化10】



で表される基を示す。

Xは水素原子又はフッ素原子を示す。

Yは、 $-OCHR^7R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-SCHR^7R^8$ 、 $-S(O)_nCHR^7R^8$ 、 $-NHCHR^7R^8$ 、 $-N(CHR^7R^8)_2$ 、 $-NHCOR^7$ 、又は $-OCOR^9$ で表される基を示す。

ただし、式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^9 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 n は1又は2の整数を示す。]

で表される2-アミノ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物

【請求項 3】

前記式 [IV] において、 R^2 が水素原子である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 4】

前記式 [IV] において、 R^2 が水素原子、 X がフッ素原子である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 5】

前記式 [IV] において、 R^2 が水素原子、 X がフッ素原子、 Y が $-OCHR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は前記と同義である。) である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 6】

前記式 [IV] において、 R^2 が水素原子、 X がフッ素原子、 Y が $-SCHR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は前記と同義である。) である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 7】

前記式 [IV] において、 R^2 が水素原子、 X がフッ素原子、 Y が $-NHCHR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は前記と同義である。) である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 8】

前記式 [IV] において、 R^2 が水素原子、 X が水素原子、 Y が $-OCHR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は前記と同義である。) である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 9】

前記式 [IV] において、 R^2 が水素原子、 X が水素原子、 Y が $-SCHR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は前記と同義である。) である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 10】

前記式 [IV] において、 R^2 が水素原子、 X が水素原子、 Y が $-NHCHR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は前記と同義である。) である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 11】

請求項 1~10 のいずれか 1 項に記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬。

【請求項 12】

グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬である請求項 11 記載の医薬。

【書類名】明細書

【発明の名称】2-アミノーピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用な2-アミノーピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグに関する。更に詳しくは、統合失調症、不安及びその関連疾患、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有効な代謝活性型（メタボトロピック型）グルタミン酸受容体（mGluR）のサブグループIIに属するmGluR2/mGluR3のアンタゴニストとして作用する化合物である2-アミノーピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグに関する。

【0002】

また、本発明は、mGluR2/mGluR3のアンタゴニストとして作用する化合物のプロドラッグが、経口活性を高め、親化合物の生体内暴露量を増大させることに関する。

【背景技術】

【0003】

メタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理学的に3つのグループに分類される。この中で、グループII（mGluR2/mGluR3）は、アデニルサイ클ラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸（cAMP）のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する（非特許文献1参照）ことから、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する化合物は急性及び慢性の精神医学的疾患並びに神経学的疾患の治療又は予防に有効であると考えられ、2-アミノーピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に対して強い拮抗作用を有する化合物である。

【0004】

【非特許文献1】Trends Pharmacol. Sci., 14, 13, 1993年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、経口活性の高いグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

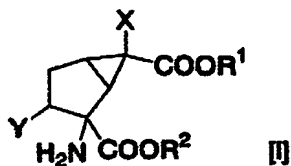
【0006】

本発明者らは2-アミノーピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体について鋭意検討した結果、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす2-アミノーピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグについて親化合物を被験薬とする動物実験を行い、この種のプロドラッグが親化合物の生体内暴露量を高めることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

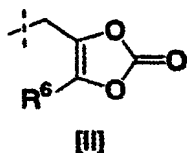
かかる本発明は、式[I]

【化1】



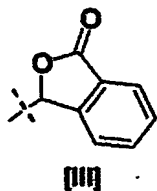
〔式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、ファルネシル基、1 若しくは 2 個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 $-C(O)NR^3R^4$ (式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を示す。) で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式 $-CHR^5OC(O)ZR^6$ (式中、 Z は、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、 R^5 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示し、 R^6 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示す。) で表される基、式 [II]

【化2】



(式中、 R^6 は前記と同義である。) で表される基、又は式 [III]

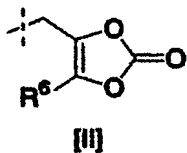
【化3】



で表される基を示す。

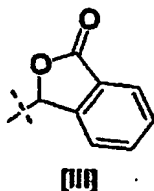
あるいは、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子のとき、他方がファルネシル基、1 若しくは 2 個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 $-C(O)NR^3R^4$ (式中、 R^3 及び R^4 は前記と同義である。) で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式 $-CHR^5OC(O)ZR^6$ (式中、 Z 、 R^5 及び R^6 は前記と同義である。) で表される基、式 [II]

【化4】



(式中、 R^6 は前記と同義である。) で表される基、又は式 [III]

【化5】



で表される基を示す。

Xは水素原子又はフッ素原子を示す。

Yは、 $-OCHR^7R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-SCHR^7R^8$ 、 $-S(O)_nCHR^7R^8$ 、 $-NHCHR^7R^8$ 、 $-N(CHR^7R^8)_2$ 、 $-NHCOR^7$ 、又は $-OCOR^9$ で表される基を示す。

ただし、式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^9 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。]

で表される2-アミノ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

【発明の効果】

【0008】

本発明すなわちメタボトロピックグルタミン酸受容体の拮抗薬のプロドラック化により、親化合物の生体内暴露量を増加させることができるようになった。

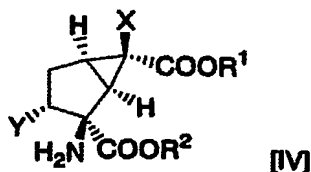
従って、統合失調症、不安およびその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学障害の治療および予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療および予防、鎮痙、鎮痛、鎮吐等に、使用の容易性及び薬効の点からみて好ましいと思われる経口投与で有効な医薬品の提供が可能となった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明の他の態様は、下記式 [IV]

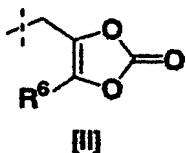
【化6】



【式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、ファルネシル基、1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 $-C(O)NR^3R^4$ （式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を示す。）で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式 $-CHR^5OC(O)ZR^6$ （式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若し

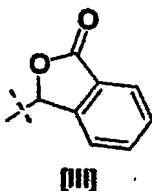
くは単結合を示し、 R^5 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示し、 R^6 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示す。) で表される基、式 [II]

【化7】



(式中、 R^6 は前記と同義である。) で表される基、又は式 [III]

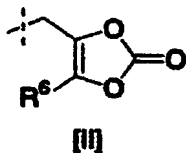
【化8】



で表される基を示す。

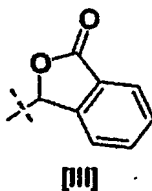
あるいは、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子のとき、他方がファルネシル基、1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 $-C(O)NR^3R^4$ (式中、 R^3 及び R^4 は前記と同義である。) で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式 $-CH(R^5)OC(O)ZR^6$ (式中、 Z 、 R^5 及び R^6 は前記と同義である。) で表される基、式 [II]

【化9】



(式中、 R^6 は前記と同義である。) で表される基、又は式 [III]

【化10】



で表される基を示す。

Xは水素原子又はフッ素原子を示す。

Yは、 $-OCHR^7R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-SCHR^7R^8$ 、 $-S(O)_nCHR^7R^8$ 、 $-NHCHR^7R^8$ 、 $-N(CHR^7R^8)_2$ 、 $-NHCOR^7$ 、又は $-OCOR^9$ で表される基を示す。

ただし、式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1~7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキ

シ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^9 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 n は1又は2の整数を示す。]

で表される2-アミノ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

【0010】

本発明において使用される用語が以下に定義される。本発明において、 C_{n-m} とは、その後続く基が n から m 個の炭素原子を有することを示す。

【0011】

ファルネシル基は、(2Z, 6Z)-3, 7, 11-トリメチルドデカ-2, 6, 10-トリエニル基を示す。

【0012】

1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基とは1又は2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基を示し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル基、2-フェニルエチル基、2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、1-メチル-2-フェニルペンチル基、2-ニトロベンジル基、3-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2, 4-ジニトロベンジル基、2, 4, 6-トリニトロベンジル基、2-フェニルベンジル基、3-フェニルベンジル基、4-フェニルベンジル基、2-ヒドロキシベンジル、3-ヒドロキシベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-ペロモベンジル基、3-ペロモベンジル基、4-ペロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、2-ヨードベンジル基、2, 3-ジクロロベンジル基、2, 4-ジクロロベンジル基、2, 5-ジクロロベンジル基、2, 6-ジクロロベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基、3, 5-ジクロロベンジル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、2-エチルベンジル基、3-エチルベンジル基、4-エチルベンジル基、2-イソプロピルベンジル基、3-イソプロピルベンジル基、4-イソプロピルベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、2, 4-ジメトキシベンジル基、2, 5-ジメトキシベンジル基、2, 6-ジメトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、3, 5-ジメトキシベンジル基、2-エトキシベンジル基、3-エトキシベンジル基、4-エトキシベンジル基、2-イソプロポキシベンジル基、3-イソプロポキシベンジル基、4-イソプロポキシベンジル基、2-メトキシメチルベンジル基、3-メトキシメチルベンジル基、4-メトキシメチルベンジル基、2-イソプロピキシメチルベンジル基、3-イソプロピキシメチルベンジル基、4-イソプロピキシメチルベンジル基、2-トリフルオロメチル基、3-トリフルオロメチル基、4-トリフルオロメチル基、2-ヒドロキシカルボニルベンジル基、3-ヒドロキシカルボニルベンジル基、4-ヒドロキシカルボニルベンジル基、2-アミノベンジル基、3-アミノベンジル基、4-アミノベンジル基、2-アミノメチルベンジル基、3-アミノメチルベンジル基、4-アミノメチルベンジル基、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、4-シアノベンジル基、2-ヒドロキシメチルベンジル基、3-ヒドロキシメチルベンジル基、4-ヒドロキシメチルベンジル基、2-フェノキシベンジル基、3-フェノキシベンジル基、4-フェノキシベンジル基が挙げられる。

【0013】

アリール基とは、フェニル基、置換フェニル基、または、1-ナフチル基、2-ナフチル基などの多環式芳香族基を示す。

【0014】

置換フェニル基とは、ハロゲン原子、水酸基、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を示す。例えば、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2、4-ジニトロフェニル基、2，4，6-トリニトロフェニル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-ペロモフェニル基、3-ペロモフェニル基、4-ペロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、2，3-ジクロロフェニル基、2，4-ジクロロフェニル基、2，5-ジクロロフェニル基、2，6-ジクロロフェニル基、3，4-ジクロロフェニル基、3，5-ジクロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2，3-ジメトキシフェニル基、2，4-ジメトキシフェニル基、2，5-ジメトキシフェニル基、2，6-ジメトキシフェニル基、3，4-ジメトキシフェニル基、3，5-ジメトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-メトキシメチルフェニル基、3-メトキシメチルフェニル基、4-メトキシメチルフェニル基、2-イソプロピキシメチルフェニル基、3-イソプロピキシメチルフェニル基、4-イソプロピキシメチルフェニル基、2-トリフルオロメチル基、3-トリフルオロメチル基、4-トリフルオロメチル基、2-ヒドロキシカルボニルフェニル基、3-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-ヒドロキシカルボニルフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-アミノメチルフェニル基、3-アミノメチルフェニル基、4-アミノメチルフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-ヒドロキシメチルフェニル基、3-ヒドロキシメチルフェニル基、4-ヒドロキシメチルフェニル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基が挙げられる。

【0015】

C₁₋₁₀アルキル基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状アルキル基を示す。直鎖状アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基が挙げられる。分岐鎖状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、1-メチルプロピル基、t-ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1，1-ジメチルプロピル基、2，2-ジメチルプロピル基、1，2-ジメチルプロピル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1，1-ジメチルブチル基、1，2-ジメチルブチル基、1，3-ジメチルブチル基、2，2-ジメチルブチル基、2，3-ジメチルブチル基、3，3-ジメチルブチル基、5-メチルヘキシル基、3-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基、1，4-ジメチルペンチル基、3，4-ジメチルペンチル基、1，2，3-トリメチルブチル基、1-イソプロピルブチル基、4，4-ジメチルペンチル基、5-メチルヘプチル基、4-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2，5-ジメチルヘキシル基、4，5-ジメチルヘキシル基、2-エチル-3-メチルペンチル基、1，2，4-トリメチルペンチル基、2-メチル-1-イソプロピルブチル基、3-メチルオクチル基、2，5-ジメチルヘプチル基、1-（1-メチルブ

ロピル) - 2-メチルブチル基、1, 4, 5-トリメチルヘキシル基、1, 2, 3, 4-テトラメチルペンチル基、6-メチルノニル基、5-エチル-2-メチルヘプチル基、2, 3-ジメチル-1-(1-メチルプロピル)ブチル基、シクロプロピルメチル基、2-(シクロプロピル)エチル基、3-(シクロブチル)ペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられる。環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基が挙げられる。

【0016】

C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基とは、炭素数1~10個の直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3~10個有する環状のアルコキシカルボニル基によって置換された炭素数1~10個のアルキル基を示し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロピルオキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブチルトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、t-ブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、3-(エトキシカルボニル)プロピル基、4-(エトキシカルボニル)ブチル基、4-(エトキシカルボニル)ペンチル基、4-(エトキシカルボニル)-3-メチルペンチル基が挙げられる。

【0017】

4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキルとは、4-モルホリニル基によって置換された炭素数1~10個のアルキル基を示し、例えば、2-(4-モルホリニルエチル)基、3-(4-モルホリニル)プロピル基、4-(4-モルホリニル)ブチル基、5-(4-モルホリニル)ペンチル基、6-(4-モルホリニル)ヘキシル基、7-(4-モルホリニル)ヘプチル基、8-(4-モルホリニル)オクチル基、9-(4-モルホリニル)ノニル基、10-(4-モルホリニル)デシル基、2-(4-モルホリニル)ペンチル基、1-メチル-3-(4-モルホリニル)ブチル基が挙げられる。

【0018】

式-C(O)NR³R⁴(式中、R³及びR⁴は同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。)によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基とは、2-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)エチル基、2-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)エチル基、3-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)プロピル基、2-(N-メチルアミノカルボニル)エチル基、2-(N-エチルアミノカルボニル)エチル基、2-(N, N-メチルエチルアミノカルボニル)エチル基、2-(N, N-エチルプロピルアミノカルボニル)エチル基、2-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)-1-メチルエチル基が挙げられる。

【0019】

C₂₋₁₀アルケニル基とは、少なくとも1個の二重結合を有する、炭素原子を2~10個有する直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は、炭素原子を5~10個有する環状アルケニル基を示し、例えば、ビニル基、アリル基、3-ブテニル基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基、6-ヘプテニル基、7-オクテニル基、8-ノネニル基、9-デセニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、2-ペンテニル基、2-メチル-2-ヘキセニル基、2-シクロペンテニル基が挙げられる。

【0020】

1~7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基とは、少なくとも1個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子で置換されたナフチル基を示し、例えば、1-フルオロ-2-ナフチル基、2-フルオロ-1-ナフチル基、1-クロロ-2-ナフチル基、2-クロロ-1-ナフチル基、1-ブロモ-2-ナフチル基、2-ブロモ-1-ナフチル基、1-ヨード-2-ナフチル基、2-ヨード-1-ナフチル基、1, 3-ジフルオロ-2-ナフチル基が挙げられる。

【0021】

複素芳香族基とは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子の内、少なくとも1つ以上の原子を含む単環の5員若しくは6員芳香環、または、これらの単環にベンゼン環が縮合しているか、若しくは、互いに縮合した双環性の芳香環を示す。例えば、フリル、ピロリル、チオフェニル、オキサゾイル、イソキサゾイル、イミダゾイル、ピラゾイル、チアゾイル、イゾチアゾイル、オキサジアゾイル、チアジアゾイル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、インダゾイル、ベンゾイソキサゾイル、ベンゾイソチアゾイル、ベンゾイミダゾイル、ベンゾオキサゾイル、ベンゾチアゾイル、ピリジジル、キノリニル、イソキノリニル、ピロダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニルが挙げられる。

【0022】

C₁₋₁₀アルコキシ基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基が挙げられる。

【0023】

ハロゲン原子、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、C₁₋₁₀アルキル基、環状C₃₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、環状C₃₋₁₀アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基又はフェノキシ基から選択される1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。例えば、1つの置換基で置換されたフェニル基としては、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-シクロプロピルフェニル基、3-シクロプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-シクロブチルフェニル基、3-シクロブチルフェニル基、4-シクロブチルフェニル基、2-シクロヘキシルオキシフェニル基、3-シクロヘキシルオキシフェニル基、4-シクロヘキシルオキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、2-ヒドロキシカルボニルフェニル基、3-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-ヒドロキシカルボニルフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基が挙げられる。2つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、2, 5-ジブロモフェニル基、2, 6-ジブロモフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 3-ジヨードフェニル基、2, 4-ジヨードフェニル基、2

、5-ジヨードフェニル基、2,6-ジヨードフェニル基、3,4-ジヨードフェニル基、3,5-ジヨードフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-ブロモ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-3-フルオロフェニル基、4-ブロモ-3-クロロフェニル基、3-ブロモ-4-クロロフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、3-ブロモ-4-メトキシフェニル基、4-ブロモ-3-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-フェノキシフェニル基、4-クロロ-3-フェノキシフェニル基、3-クロロ-4-ニトロフェニル基、4-クロロ-3-ニトロフェニル基、4-ブロモ-3-ニトロフェニル基、3-ブロモ-4-ニトロフェニル基、3-アミノ-4-ブロモフェニル基、4-アミノ-3-ブロモフェニル基、3-ブロモ-4-ヒドロキシカルボニル基、4-ブロモ-3-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-フルオロ-3-ヒドロキシカルボニル基、3-フルオロ-4-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-フルオロ-3-ヒドロキシカルボニル基、3-シアノ-4-フルオロフェニル基、3-シアノ-4-フルオロフェニル基、4-シアノ-3-メチルフェニル基、3-シアノ-4-メチルフェニル基、3-シアノ-4-メトキシフェニル基、4-シアノ-3-メトキシフェニル基が挙げられる。3つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2,3,4-トリフルオロフェニル基、3,4,5-トリフルオロフェニル基、3,4,5-トリクロロフェニル基、3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル基、3,5-ジクロロ-4-メトキシフェニル基、又は3,5-ジブロモ-4-メトキシフェニル基が挙げられる。4つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2,5-ジブロモ-3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-ジブロモ-2,4-ジメトキシフェニル基が挙げられる。5つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル基が挙げられる。

【0024】

また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば、硫酸、塩酸、燐酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩である。

【0025】

式[I]で表される化合物のビシクロ[3.1.0]ヘキサン環上には5つの不斉炭素原子が存在する。

【0026】

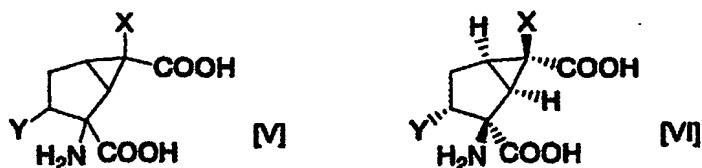
本発明の好ましい立体は、式[IV]で表される絶対構造を有する光学活性体であるが、そのエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物として存在しうる。すなわち、本発明の化合物は次の式[IV]で表される化合物の光学活性体、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物を全て含むものである。

【0027】

本発明化合物である式[I]及び[IV]は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、生体内で酵素的に又は化学的に加水分解を受け、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に対して強い拮抗作用を有する化合物である式[V]及び[VI]で表される化合物へとそれぞれ変換される。従って、本発明化合物は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する薬物としての機能を発揮する。

【0028】

【化11】



【0029】

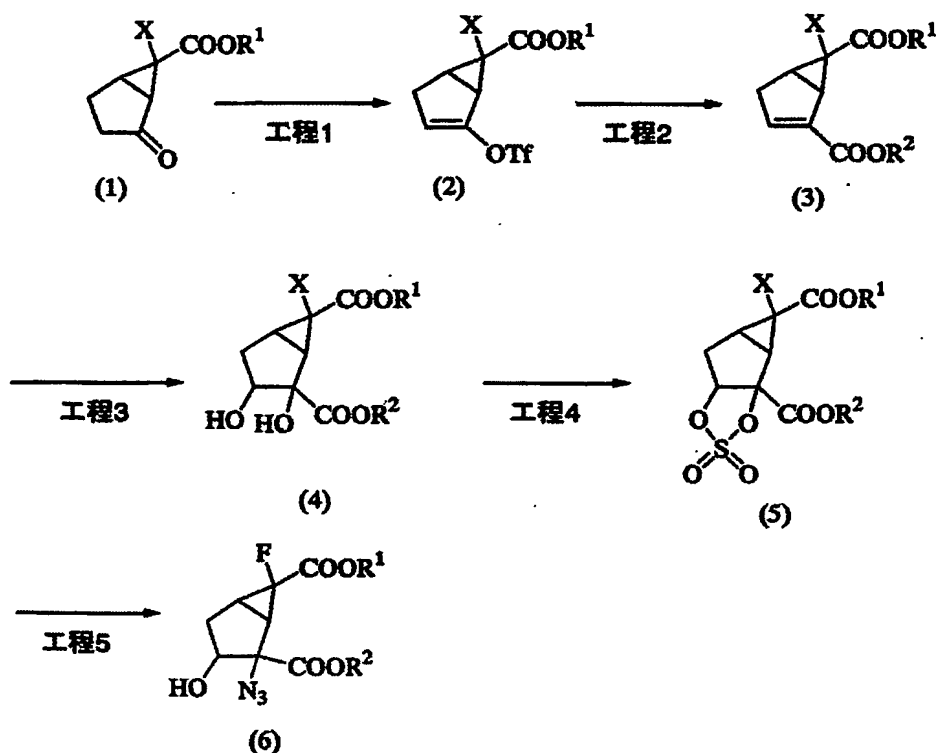
[式中、Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、 $-\text{OCHR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ 、 $-\text{SCHR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{CHR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NHCHR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}^7\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NHCOR}^7$ 、又は $-\text{OCOR}^9$ を示す。ただし、式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^9 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 n は1または2の整数を示す。]で表される2-アミノ- β -シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

【0030】

まず、本発明化合物[I]を合成するために必要な合成中間体でもある化合物(9)、(16)、(24)、(27)、(30)及び(33)は、下記のように製造することができる。(以下の反応式中、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は前記と同義である。 R^{10} は、メシル基、フェニルスルホニル基、トシル基、トリフルオロメチルスルホニル基などのアリール及びアルキルスルホニル基、ベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基を示す。 R^{11} は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 t -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、 p -フェニルベンゾイル基、(ピリジン-2-イル)カルボニル基などのアシル基、アリール基、ベンジル基、 p -メトキシベンジル基、ジ(p -メトキシフェニル)メチル基などのアルキル基、5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル基などのアルケニル基、ベンゼンスルフェニル基、2, 4-ジニトロスルフェニル基などのスルフェニル基、ベンジルスルフォニル基、ジフェニルフォスフィニル基やジアルキルフォスフォリル基等のアミノ基の保護基を示す。 A^1 は、式 R^7 又は式 CHR^7R^8 を示す。 A^2 は、式 R^9 又は式 CHR^7R^8 を示す。 Q は、式 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ 、式 $-\text{SCHR}^7\text{R}^8$ 、又は式 $-\text{S}(\text{O})_n\text{CHR}^7\text{R}^8$ を示す。)

【0031】

【化12】



【0032】

工程1：化合物(1)を不活性溶媒中、塩基の存在下、例えば、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホン化剤と反応することにより、化合物(2)へと導くことができる。ここで、不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムヘキサメチルジシラザン等の金属アミド類、ナリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコール類を用いることができる。

【0033】

工程2：化合物(2)を不活性溶媒中、遷移金属触媒存在下、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、一酸化炭素及びR²OHと反応することによって化合物(3)へと導くことができる(Tetrahedron Letters 26, 1109(1985) 参照)。ここで遷移金属触媒とは、例えば0価のパラジウム試薬であり、例えば酢酸パラジウム(II)などの2価のパラジウムとトリフェニルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)などの配位子を用いて反応系内で調製することができる。また、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等の0価のパラジウム試薬を直接用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

【0034】

工程3: 化合物(3)を不活性溶媒中、例えば四酸化オスミウムなどを用いた一般的なジオール化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)やAD-mixを試薬とするSharplessの不斉スージヒドロキシ化反応(Sharpless AD)(Tetrahedron Asymmetry 4, 133(1993)、J. Org. Chem. 57, 2768(1992)、J. Org. Chem. 61, 2582(1996)参照)などを用いてジオールへと酸化し、化合物(4)へ導くことができる。ここで、不活性溶媒とは、例えば t-ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

【0035】

工程4: 化合物(4)を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下あるいは非存在下、塩化チオニルと反応後、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、過酸化水素、オキシソ、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウム等の一般的な酸化剤(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)にて酸化し、化合物(5)に導くことができる。

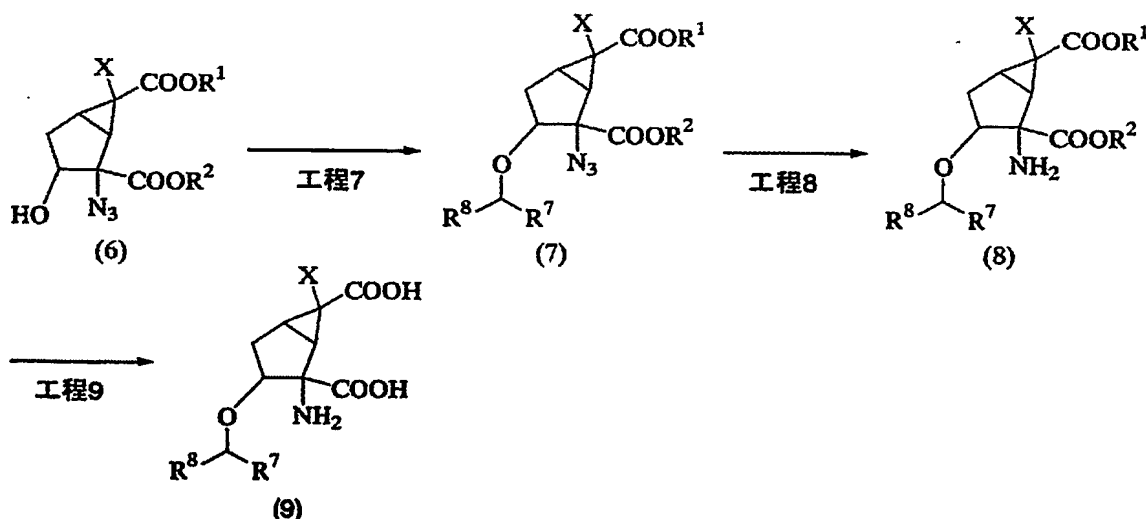
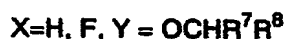
【0036】

工程5: 化合物(5)を例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応した後、加水分解することによって化合物(6)に導くことができる(J. Am. Chem. Soc. 110, 7538(1988)参照)。

得られた化合物(6)は、式[V]中、Yが式 $-OCH(R^7)R^8$ の場合は、下記工程7、8及び9によって、本発明化合物の合成中間体である化合物(9)に導くことができる。

【0037】

【化13】



【0038】

工程 7: R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物 (6) の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、又は塩化水素等のブレンステッド酸触媒、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化スズ、又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等のルイス酸触媒の存在下、L が、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基である式 $R^7 R^8 C H L$ で表される化合物と反応させることにより、化合物 (7) に導くことができる (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2247 (1985)、Synthesis, 568 (1987) 参照)。さらに、 R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物 (6) の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4- (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、L が、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基以外の式 $R^7 R^8 C H L$ で表される化合物と反応することにより、化合物 (7) に導くこともできる。ここで、L は脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、トシルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。

【0039】

工程 8: 化合物 (7) は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815 (1985) 参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって化合物 (8) に導くことができる。

【0040】

工程 9: R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物 (8) の式 $-COOR^1$ 及び式 $-COOR^2$ で示される部分を一般的な加水分解反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物の合成中間体である化合物 (9) に導くことができる。

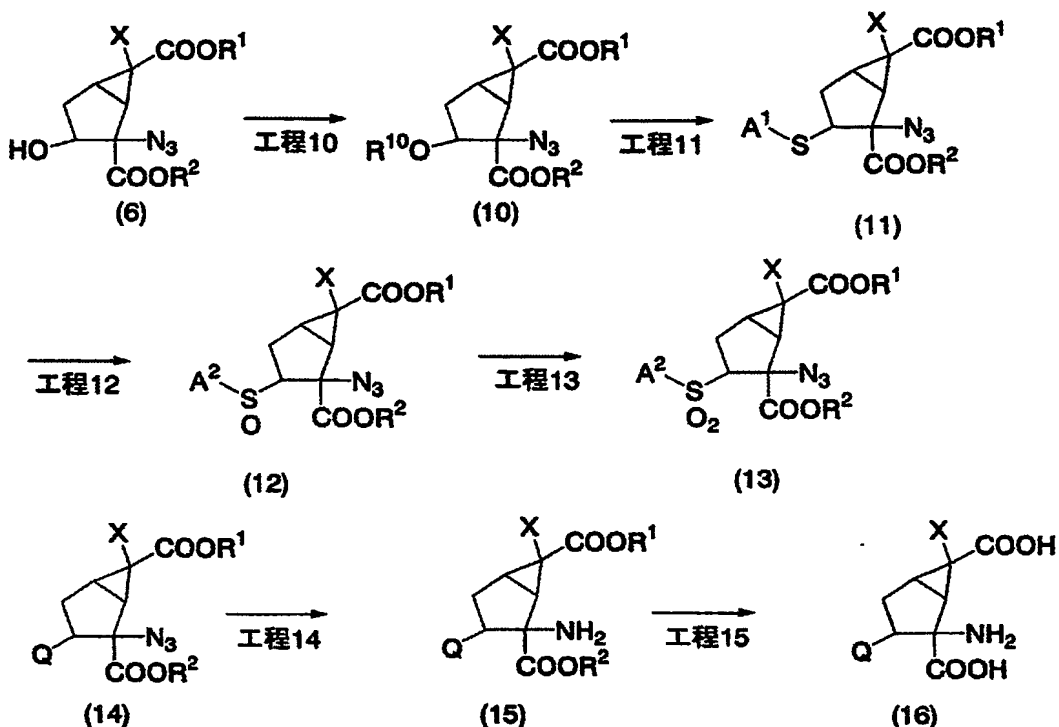
【0041】

化合物 (6) は、式 [V] 中、Y が式 $-SR^7$ 、式 $-S(O)_n R^9$ 、式 $-SCH R^7 R^8$ 、式 $-S(O)_n C H R^7 R^8$ である場合は、下記に示す工程 10、11、12、13、14 及び 15 によって、本発明化合物の合成中間体である化合物 (16) に導くことができる。

【0042】

【化14】

$X=H, F, Y=SR^7, S(O)_nR^8, SCHR^7R^8, S(O)_nCHR^7R^8$



【0043】

工程10: R¹及びR²が水素原子以外である化合物(6)の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム tert-ブトキシド等の塩基の存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホン化剤、または塩化メタンスルホン酸、塩化ベンゼンスルホン酸、塩化トルエンスルホン酸などのアルキル及びアリールスルホン化剤との反応することにより、化合物(10)へと導くことができる。

【0044】

工程11: 化合物(10)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド又はN, N-ジメチルホルムアミド又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、ナトリウム エトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコラート類、ナトリウム、カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムと式A¹SHで表されるメルカプタン類及びチオフェノール類から調製される式A¹SNa、式A¹SKなどで表される化合物と反応することによって化合物(11)へと導くことができる。

【0045】

工程12: A¹が水素原子ではない化合物(11)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘ

キサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、酢酸、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば過ヨウ素酸ナトリウムや過酢酸などを用いた一般的なスルフィドのスルフォキシドへの酸化反応 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) を用いて化合物 (12) へと導くことができる。

【0046】

工程13: 化合物 (12) 又は A^1 が水素原子ではない化合物 (11) は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などを用いた一般的なスルフィド又はスルフォキシドのスルホンへの酸化反応 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) を用いて化合物 (13) へと導くことができる。又は、 A^1 が水素原子ではない化合物 (11) から、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などの一般的な酸化剤 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) を用いて、酸化剤の等量数、反応時間、反応温度や溶媒などの反応条件を制御することで、化合物 (12) と化合物 (13) の混合物を得ることも可能である。

【0047】

工程14: 化合物 (14) は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって化合物 (15) に導くことができる。

【0048】

工程15: R^1 及び R^2 の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (15) の式 $-COOR^1$ 及び式 $-COOR^2$ で示される部分を工程9と同様の手法にて加水分解することで、本発明化合物の合成中間体である化合物 (16) に導くことができる。

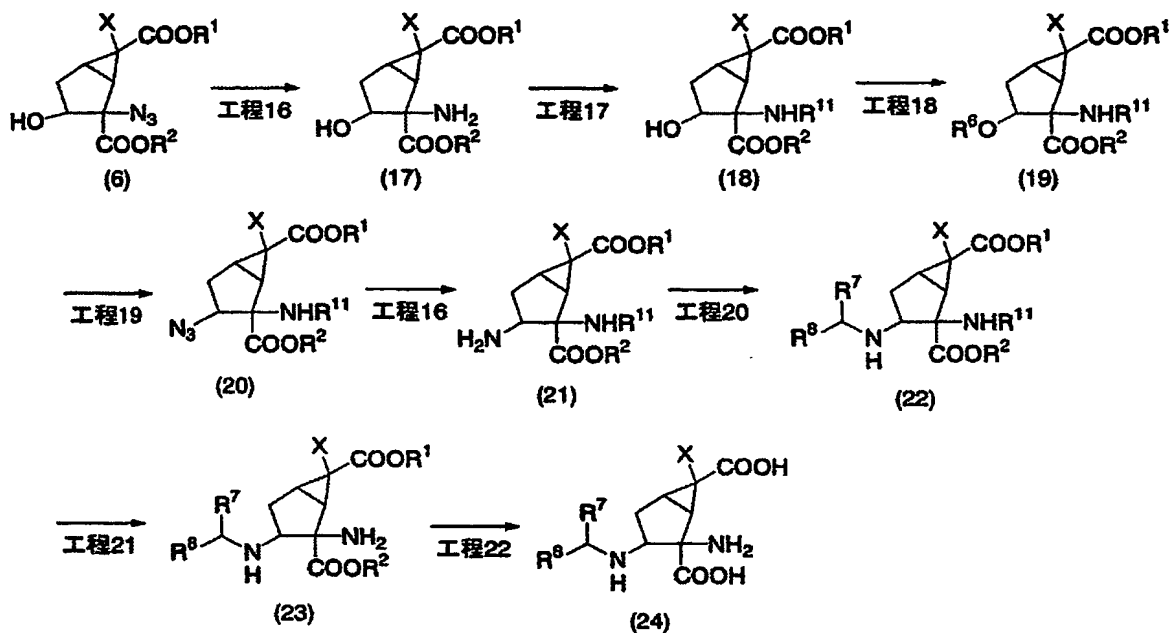
【0049】

式 [V] 中、Y が式 $-NHCHR^7R^8$ 又は式 $-N(CR^7R^8)_2$ の場合は、合成中間体 (6) より、下記に示す工程16、17、18、19、20、21及び22によって、本発明化合物の合成中間体である化合物 (24) 及び (27) に導くことができる。

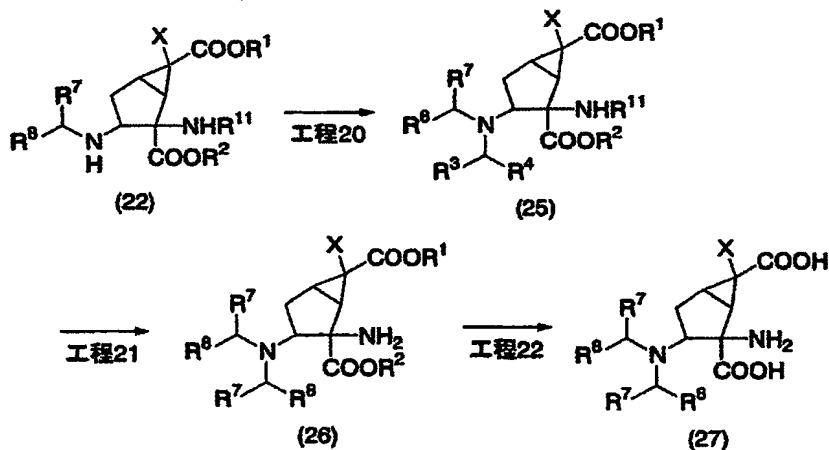
【0050】

【化15】

$X=H, F, Y=NHCHR^7R^8$



$X=H, F, Y=N(CHR^7R^8)_2$



【0051】

工程16: 化合物(6)及び(20)は、工程14と同様の手法にてアジド基を還元することによって、それぞれ化合物(17)及び(21)に導くことができる。

【0052】

工程17: 化合物(17)のアミノ基を、一般的なアミノ基の保護反応によって(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)化合物(18)に導くことができる。

【0053】

工程18: R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物(18)の水酸基を、工程10と同様の手法にてアルキル及びアリールスルホニル化することによって、化合物(19)に導くことができる。

【0054】

工程19: 化合物(19)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒド

ロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることによって化合物(20)に導くことができる。

【0055】

工程20: 化合物(21)及び(22)の式 $-NH_2$ 及び式 $-R^7R^8CHNH$ で示されるアミノ基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*tert*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *tert*-ブトキシド等の塩基の存在下または非存在下、式 R^7R^8CHL で表される化合物と反応させることにより、それぞれ化合物(22)および(25)に導くことができる。ここでLは脱離基であり、例えばハロゲン原子、トシルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。さらに、化合物(21)及び(22)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノトリヒドロホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、式 R^3COR^4 で表される化合物と反応させるBorch反応(A. F. Abdel-Magid et al., Tetrahedron Lett., 31, 5595 (1990)参照)にて、還元的なアミノ化によりそれぞれ化合物(22)および(25)へと導くこともできる。

【0056】

工程21: 化合物(22)及び化合物(25)のアミノ基の保護基 R^{11} を一般的な脱保護反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)にて脱保護しアミノ基へと変換し、それぞれ化合物(23)及び(26)に導くことができる。

【0057】

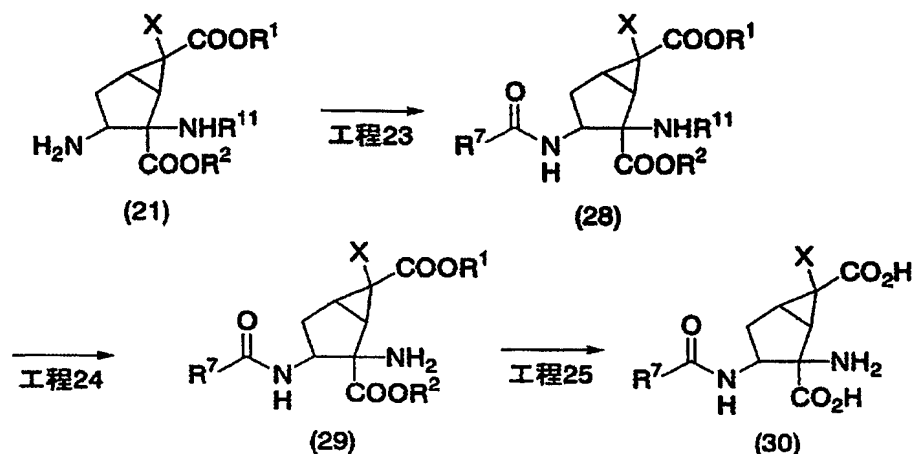
工程22: R^1 及び R^2 の少なくとも一方が水素原子以外の化合物(23)及び(26)の式 $-COOR^1$ 及び $-COOR^2$ で示される部分を工程9と同様の手法にて加水分解することで、本発明化合物の合成中間体である化合物(24)及び(27)に導くことができる。

【0058】

式[V]中、Yが式 $-NHCOR^5$ の場合は、化合物(21)より、下記に示す工程23、24及び25によって、本発明化合物の合成中間体である化合物(30)に導くことができる。

【0059】

【化16】

Y = NHCOR⁷

【0060】

工程23: 化合物(21)の3位のアミノ基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式L-COR⁹又は式R⁹-COOCOR⁹で表わされる化合物と反応させると化合物(28)に導くことができる。ここで、Lは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。または、R⁷が水素原子の場合は、一般的なホルミル化反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)によって、化合物(28)に導くことができる。

【0061】

工程24: 化合物(28)は、工程21と同様の手法による式-NHR¹¹の脱保護反応にて、化合物(29)に導くことができる。

【0062】

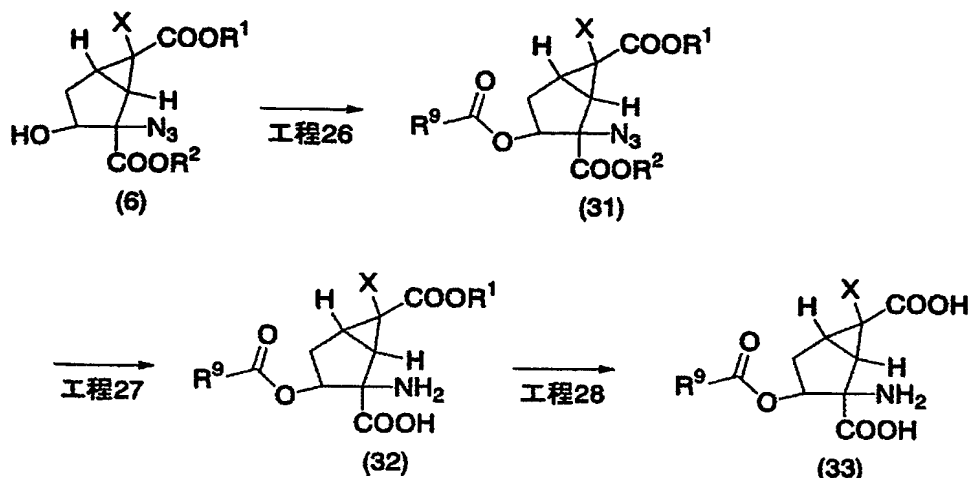
工程25: R¹及びR²の少なくとも一方が水素原子以外の化合物(29)は、工程9と同様の手法によって式-COOR¹及び式-COOR²の加水分解反応にて、本発明化合物の中間体である化合物(30)に導くことができる。

【0063】

式[V]中、Yが式-OCOR⁹の場合は、R²がベンジル基である合成中間体(6)より、下記の工程26、27及び28によって、本発明化合物の合成中間体である(33)に導くことができる。

【0064】

【化17】

Y = OCOR⁹, R² = Bn

【0065】

工程26: R¹が水素原子ではなく、R²がベンジル基である化合物(6)の水酸基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式L COR⁹又は式R⁹COOCOR⁹で表わされる化合物と反応させると化合物(31)に導くことができる。ここで、Lは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。

【0066】

工程27: 化合物(31)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照) によって得られるアミノ体を、さらに、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって還元的にベンジル基を脱保護し化合物(32)へ導くことができる。また、化合物(31)は、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって化合物(32)へ直接導くこともできる。

【0067】

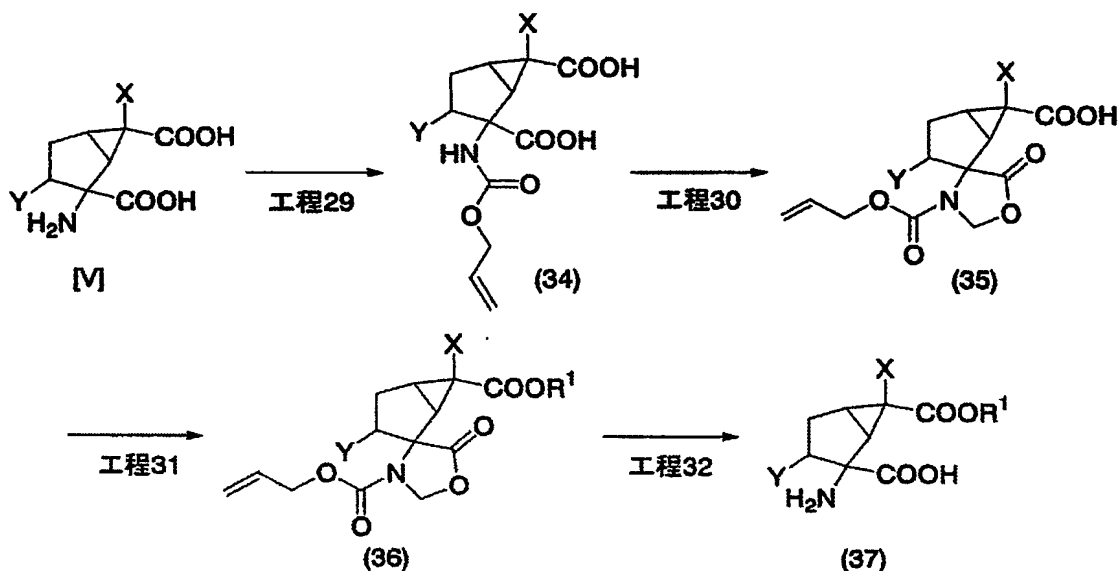
工程28: R¹が水素原子以外の化合物(32)は、工程9と同様の手法によって、本発明化合物の合成中間体である化合物(33)に導くことができる。

【0068】

得られた化合物[V]は、下記に示す工程29、30、31及び32によって、R¹が水素原子以外で、R²が水素原子である本発明化合物[I]へ導くことができる。

【0069】

【化18】



【0070】

工程29：化合物[V]のアミノ基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン等の有機塩基類、あるいは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩類存在下または非存在下にて、クロロギ酸アシルと反応させることにより、化合物(34)へ導くことができる。

【0071】

工程30：化合物(34)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、パラホルムアルデヒドのようなアルデヒド存在下、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸などの適した触媒を用いて、Dean-Stark水分分離機のような脱水装置を使用しまたは使用せずに反応を行うと化合物(35)へと導くことができる。

【0072】

工程31：化合物(35)は、一般的なエステル化反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)にて、化合物(36)へ導くことができる。また、式 $LCH(R^5)OC(O)ZR^6$ (式中Lは、脱離基を示し。例えばハロゲン原子、トシルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネートである。)と化合物(35)のエステル部を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン

、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、よう化ナトリウムなどの適した活性化剤の存在下又は非存在下反応させることにより化合物(36)へ導くこともできる。

【0073】

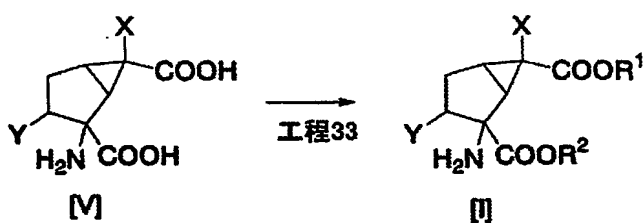
工程32: 化合物(36)は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等の0価のパラジウム触媒と1, 3-ジメチルバルビツール酸等の金属触媒の再生試薬の存在下、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、 α アミノ酸部の脱保護を行うことによって、本発明化合物である化合物(37)へ導くことができる。

【0074】

また、得られた化合物[V]は、 α アミノ酸部を保護することなく下記に示す工程33の1工程によって、 R^1 が水素原子以外で、 R^2 が水素原子である本発明化合物[I]へ導くこともできる。

【0075】

【化19】



【0076】

工程33: 化合物[V]のカルボン酸部を、一般的なエステル化反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)にて、本発明化合物である化合物[I]へ導くことができる。また、化合物[V]の6位炭素上のカルボン酸部を、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒中、若しくは無溶媒で、硫酸、リン酸、塩酸などの鉱酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの有機酸、塩化チオニル、塩化ホスホリルなどの酸塩化物の存在下又は非存在下、式 R^1OH で示されるアルコールと短時間または反応温度を制御し反応させることによって、選択的に R^2 が水素原子である本発明化合物である化合物[I]に導くことができる。

【0077】

本発明化合物は1種又は2種以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び希釈剤と組み合わせられて医薬的製剤とされうる。前記担体、賦形剤及び希釈剤としては、例えば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぷん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの各種油が挙げられる。

【0078】

本発明化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常

用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬として調製される。

【0079】

本発明の化合物は成人患者に対して0.01~500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である。

以下に参考例及び実施例を示し、本発明を具体的に説明する。

【実施例】

【0080】

参考例1

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成
(1)-63~-54℃に保ちながらヘキサメチルジシラザン137mLのテトラヒドロフラン700mL溶液に、2.66M n-ブチルリチウムヘキサン溶液245mLを滴下し、1時間攪拌した。この溶液に(1R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2-オキシ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチルエステル101gのテトラヒドロフラン340mL溶液を-63~-52℃に保ちながら滴下した。1時間後、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)213gのテトラヒドロフラン700mL溶液を、-63~-45℃で加えた。反応溶液を室温まで自然昇温させ、さらに2.5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコーゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=30:1~20:1~5:1)にて精製した。得られた(1R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-エン-6-カルボン酸エチルエステル175gをN,N-ジメチルホルムアミド875mL、及びエタノール875mLに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン95.1mL、トリフェニルホスフィン8.65g、及び酢酸パラジウム3.70gを加えた後、一酸化炭素雰囲気下、室温にて5.5時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を添加し、ジエチルエーテルにて6回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で4回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコーゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=30:1~20:1~10:1)にて精製し、(1R, 5R, 6R)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-エン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル92.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.31(t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.33(t, $J=7.03$ Hz, 3H), 2.37-2.51(m, 1H), 2.65-2.81(m, 1H), 2.88-3.04(m, 1H), 3.10(dd, $J=7.47$, 2.64 Hz, 1H), 4.12-4.40(m, 4H), 6.77-6.79(m, 1H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 265 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +158.0^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.5$)

【0081】

(2) アセトニトリル1.76L、及び水680mLに溶解した(1R, 5R, 6R)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-エン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル92.4gに50%N-メチルモルホリン N-オキシド水溶液160mL及び5%酸化オスミウム(VIII)水溶液121mLを加え、室温にて1時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に亜硫酸ナトリウムを加え、室温にて30分間攪拌した後、セライト濾過を行った。濾液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下

濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコーゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1~1:1）にて精製し、（1R, 2S, 3R, 5R, 6R）-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル95.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.31(t, $J=7.25$ Hz, 6H), 2.03-2.34(m, 3H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.70(d, $J=9.23$ Hz, 1H), 4.09(s, 1H), 4.18-4.47(m, 5H).

MS(ESI)(Nega) m/z; 275 (M-H) $^-$

$[\alpha]_D^{27} = -69.1^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.4$)

【0082】

(3) 氷冷下、（1R, 2S, 3R, 5R, 6R）-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル95.4gのジクロロメタン1.24L溶液にトリエチルアミン106mLを加え、塩化チオニル37.6mLを滴下した後、30分間攪拌した。反応溶液を水で2回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を四塩化炭素640mL、アセトニトリル640mL及び水760mLに溶解した。この溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム96.0g及び三塩化ルテニウム水和物655mgを加え、室温にて1時間攪拌した。セライト濾過を行った後、濾液を分液し、水層をジエチルエーテルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコーゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）にて精製し、（1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR）-1-フルオロ-3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサー-3 λ^6 -チアシクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル109gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.33(t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.34(t, $J=7.03$ Hz, 3H), 2.52-2.94(m, 4H), 4.23-4.47(m, 4H), 5.40-5.53(m, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 361 (M+Na) $^+$

$[\alpha]_D^{28} = +18.3^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.0$)

【0083】

(4) N, N-ジメチルホルムアミド1.10L及び水110mLに溶解した（1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR）-1-フルオロ-3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサー-3 λ^6 -チアシクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル109gにアジ化ナトリウム37.7gを加え、50℃にて14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテル6.48L及び水177mLに溶解した後、20% (V/V) 硫酸516mLを加え、室温にて34時間攪拌した。反応液を分液した後、有機層を飽和食塩水にて2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコーゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）にて精製し、（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル88.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.33 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 2.18-2.61 (m, 5H), 4.21-4.48 (m, 5H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 324 (M+Na) $^+$

$[\alpha]_D^{22} = -48.7^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.0$)

【0084】

(5) 60%水素化ナトリウム（油性）1.36gをヘキサンで2回洗浄後、テトラヒドロフラン46mLに懸濁させ、テトラヒドロフラン68mLに溶解した 3, 4-ジクロロベンジルアルコール60.1gを滴下した。室温にて30分間攪拌後、食塩-氷にて冷却下、トリクロロアセトニトリル34mLを滴下した。この温度で30分間、氷冷下30分間、水浴下30分間、更に室温にて2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣にペンタン45mL及びメタノール1.1mLを加え、室温にて30分間激しく攪拌した。

無機塩を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の3, 4-ジクロロベンジル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート106.8gを得た。

【0085】

粗の3, 4-ジクロロベンジル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート2.03g及び(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル1.27gをクロロホルム5.4mL及びシクロヘキサン10.8mLに溶解した。氷浴にて冷却後、トリフルオロメタンスルホン酸を187 μ L加えた。30℃にて1.5時間攪拌後、さらにトリフルオロメタンスルホン酸93 μ Lを加え、1時間攪拌した。無機塩を濾別し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。クロロホルムにて2回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコーゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=15:1）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル771mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.26-1.39 (m, 6H), 2.24-2.51 (m, 4H), 3.91-4.05 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 4H), 4.42 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=11.9$ Hz, 4H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 482 (M+Na) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -14.5^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.94$)

【0086】

(6) テトラヒドロフラン825mL及び水82.5mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエステル27.5gに1Mトリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液65.7mLを加え、室温にて4時間攪拌した。ジエチルエーテル825mLにて希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコーゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1~3:2）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル23.1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.24-1.40 (6H, m), 2.02-2.28 (2H, m), 2.51-2.80 (2H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.18-4.34 (4H, m), 4.43 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 4.53 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 7.10-7.19 (1H, m), 7.36-7.45 (2H, m).

MS(ESI)(Pos)m/z; 456 (M+Na) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +11.6^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.50$)

【0087】

(7) テトラヒドロフラン480mL及び水240mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル22.9gに水酸化リチウム水和物5.53gを加え、室温にて3日間攪拌した。さらに水酸化リチウム水和物443mgを加え、室温にて1日間攪拌した。氷冷下、1N塩酸169mLを滴下し、室温にて14時間攪拌した。析出した固体を濾取し、固体をテトラヒドロフラン200mLおよび水100mLで洗浄し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸12.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O , TMS); 2.28-2.45 (3H, m), 2.50 (1H, dd, $J=7.6, 13.4$ Hz), 4.05-4.11 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 4.60 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 7.26-7.58 (3H, m).

MS (ESI) (Nega)m/z; 376 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{27} = -10.0^\circ$ (1N NaOH, c=1.02)

【0088】

参考例2

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン20mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル120mgに、-75℃にてピリジン48μLとジクロロメタン0.4mLに溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物78μLを滴下した後、氷冷下1.5時間攪拌した。-75℃にて、ピリジン24μLとジクロロメタン0.2mLに溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物39μLを滴下した後、氷冷下25分間攪拌した。エーテル10mLを加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコーゲルC200、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=5:1)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホン酸ニルオキシ-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル166mgを得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.62-2.86 (m, 2H), 4.31 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.27-4.55 (m, 2H), 4.94-5.10 (m, 1H).

MS(FAB) (Pos)m/z; 434 (M+H)⁺

$[\alpha]_D^{26} = -31.2^\circ$ (CHCl₃, c=0.4)

【0089】

(2) N, N-ジメチルホルムアミド6.9mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホン酸ニルオキシ-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル701mgに亜硝酸カリウム688mg、18-クラウン-6エーテル428mgを加えた後、窒素雰囲気下、室温にて1.5日攪拌後、更に45℃にて3.5日攪拌した。水を添加後、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコーゲルC200、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=5:1)にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2, 6-ジカルボン酸 2, 6-ジエチルエステル388mgを得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.16 (dd, J=2.9 Hz, 14.9 Hz, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.44 (dd, J=3.1 Hz, 8.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, J=12.3 Hz, 16.0 Hz, 1H), 2.80-2.99 (m, 1H), 4.29 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.48-4.64 (m, 1H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 324 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{25} = +6.4^\circ$ (CHCl₃, c=1.0)

【0090】

(3) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン6.1mLに溶解した(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル364mg及びピリジン0.21mLに、-77℃~-69℃にてジクロロメタン1.2mLに溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物0.36mLを滴下した。-77℃にて30分間攪拌した後、氷冷下30分間攪拌した。ジエチルエーテル30mLを加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコーゲルC200、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=5:1)にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2-アジド-6

ーフルオロー3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 487 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.36 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J=7.47$ Hz, 3H), 2.26-2.63 (m, 3H), 2.91-3.10 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 4H), 5.57 (dd, $J=9.01$, 2.86 Hz, 1H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 456 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -41.4^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.1$)

【0091】

(4) 窒素雰囲気下、エタノール 18 mL に溶解したナトリウム 308 mg に、室温にて、3, 4-ジクロロベンジルメルカプタン 2.59 g を加え、5 分間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣にジメチルスルホキシド 64 mL を加え、室温にてジメチルスルホキシド 6.4 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-アジド-6-フルオロー3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.23 g を加え、10 分間攪拌した。ジエチルエーテル 250 mL を加え、上層と下層を分離した。下層をジエチルエーテルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、冷却した 1 規定塩酸及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコーゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 10:1 ~ 5:1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) -6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.35 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.34 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 2.20-2.49 (m, 4H) 2.99-3.13 (m, 1H), 3.68 (d, $J=13.62$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=13.62$ Hz, 1H), 4.22-4.51 (m, 4H), 7.16 (dd, $J=8.13$, 1.98 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 498 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +129.9^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

【0092】

(5) テトラヒドロフラン 100 mL、及び水 10 mL に溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) -6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.35 g に 1 M トリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液 7.7 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。ジエチルエーテル 200 mL にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL を加えた後、室温で 1.5 時間攪拌した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、シリカゲル [ワコーゲル C200] を加えた。減圧下濃縮し、室温で 18 時間放置した後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコーゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 2:1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) -6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 2.78 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.24-2.40 (m, 3H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.73 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 4.21-4.37 (m, 4H), 7.15 (dd, $J=8.2$, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=2.2$ Hz, 1H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 472 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +94.4^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.25$)

【0093】

(6) テトラヒドロフラン 0.8 mL、及び水 0.4 mL に溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) -6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 4

1 mg に水酸化リチウム水和物 12 mg を加え、室温にて 5.5 日間攪拌した。氷浴中、1 規定塩酸を用い pH=3 に調整した。水 30 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H 型)、展開溶媒: 水、40% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、得られた固体をさらにテトラヒドロフランで洗浄し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 26 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O , TMS $^+$); 2.17-2.48 (m, 4H), 3.04-3.13 (m, 1H), 3.80 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H).

MS(ESI)(Neg)m/z; 392 (M-H) $^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{30} = +47.5^\circ$ (1N NaOH, $c=0.41$)

【0094】

参考例 3

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) ドライアイス-アセトン浴中、ジクロロメタン 1.46 mL に溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 73 mg に、3-クロロ過安息香酸 32 mg を加え、1 時間攪拌した。氷浴中、3.5 時間攪拌した後、室温にて 11 時間攪拌した。ドライアイス-アセトン浴中、更に 3-クロロ過安息香酸 15 mg を加え、1 時間攪拌した後、氷浴中、4 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコーゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1~2:1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 63 mg、及び (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 12 mg を得た。

【0095】

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸
ジエチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.36 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 2.33 (dd, $J=14.06$, 8.35 Hz, 1H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.80-2.97 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 1H), 3.79 (d, $J=13.19$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=13.19$ Hz, 1H), 4.25-4.43 (m, 4H), 7.17 (dd, $J=8.35$, 2.20 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H).

MS(ESI)(Pos) m/z; 514 (M+Na) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +36.0^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

【0096】

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸
ジエチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.36 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 2.33-2.58 (m, 3H), 2.86-3.05 (m, 1H), 3.53 (dd, $J=11.21$, 8.13 Hz, 1H), 4.24-4.46 (m, 6H), 7.28 (dd, $J=8.35$, 2.20 Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 530 (M+Na) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +7.9^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.7$)

【0097】

(2) 参考例2の(5)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル61mgより、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル41mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.30-2.43 (m, 3H), 2.78-3.12 (m, 2H), 3.80 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.19-4.36 (m, 5H), 7.17 (dd, $J=8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=2.2$ Hz, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 488 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +59.1^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.32$)

【0098】

(3) 参考例2の(6)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル38mgより、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸17mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O , TMS); 2.16-2.29 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 4.05 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 408 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +79.7^\circ$ (1N NaOH, $c=0.30$)

【0099】

参考例4

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) 参考例2の(5)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル190mgから(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル169mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.28-2.42 (m, 3H), 2.83-3.01 (m, 1H), 3.41-3.53 (m, 1H), 4.23-4.37 (m, 6H), 7.28 (dd, $J=8.4$, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +24.0^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.86$)

【0100】

(2) (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル108mgを60%硫酸(W/V%) 1.08mL中、130℃にて3日間攪拌した。反応溶液を氷冷し、5規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。室温にて1時間攪拌した後、イオン交換樹脂(AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、30%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液)にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸76mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O , TMS); 2.33-2.45 (m, 3H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.98 (dd, $J=1$

0.1, 9.48 Hz, 1H), 4.55 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 424 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{28} = -5.1^\circ$ (1N NaOH, $c=0.72$)

【0101】

参考例 5

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロ-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) テトラヒドロフラン 7.0 mL、及び水 0.7 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシー-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 245 mg に 1M トリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液 0.89 mL を加え、室温にて 12 時間攪拌した。ジエチルエーテル 14 mL にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。分液後、水層をクロロホルムにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコーゲル C200、展開溶媒: クロロホルム-エタノール = 50:1) にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-アミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシー-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 163 mg を得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1.32 (t, $J=7.25$ Hz, 6H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.41 (dd, $J=8.13, 3.30$ Hz, 1H), 2.71-2.91 (m, 1H), 4.10-4.41 (m, 5H).

MS(ESI)(Pos) m/z; 276 (M+H)⁺

$[\alpha]_D^{25} = +2.8^\circ$ (CHCl₃, $c=1.5$)

【0102】

(2) テトラヒドロフラン 0.8 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-アミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシー-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 160 mg に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 0.8 mL、及びジ-*t*-ブチルジカルボネート 152 mg を加えた後、室温にて 4 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコーゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 2:1) にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシー-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 214 mg を得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1.29 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.20-2.48 (m, 3H), 2.77-2.98 (m, 2H), 4.07-4.48 (m, 4H), 5.57 (s, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 398 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{22} = -14.0^\circ$ (CHCl₃, $c=0.9$)

【0103】

(3) 参考例 2 の (1) と同様にして (1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシー-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.47 g より、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンシルホニルオキシ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.65 g を得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1.25-1.41 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.97-3.20 (m, 1H), 4.14-4.47 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 5.99 (d, $J=8.35$ Hz, 1H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 506 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{28} = +79.8^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

【0104】

(4) N, N-ジメチルホルムアミド 16.3 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-トリフルオロメタン スルホニルオキシ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.63 g にアジ化ナトリウム 313 mg を加えた後、室温にて 1 時間、35℃にて 20 時間攪拌した。更に、アジ化ナトリウム 104 mg を加えた後、35℃にて 18 時間攪拌した。ジエチルエーテル 50 mL にて希釈した後、水で 2 回、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコーゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 5:1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 3-アジド-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 775 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.29 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.21-2.56 (m, 3H), 2.92 (dd, $J=7.69$, 2.42 Hz, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.17-4.41 (m, 4H), 5.01 (s, 1H).

MS(ESI) (Pos) m/z ; 423 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_D^{26} = +0.79^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.4$)

【0105】

(5) 参考例 5 の (1) と同様にして (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 3-アジド-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 725 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 3-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 553 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.30 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.06-2.27 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 1H), 3.28-3.47 (m, 1H), 4.17-4.41 (m, 4H), 5.05 (s, 1H).

MS(ESI) (Pos) m/z ; 397 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_D^{27} = -14.2^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.4$)

【0106】

(6) 氷冷下、クロロホルム 0.88 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 3-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 175 mg に、ピリジン 42 μL 、及び 3,4-ジクロロベンジルプロミド 123 mg を加えた後、室温にて 3 日間攪拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムにて 5 回抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコーゲル C200、展開溶媒: クロロホルム-エタノール = 100:1~50:1、引き続き、ヘキサン-酢酸エチル = 5:1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 98 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.23-1.34 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.03-2.26 (m, 2H), 2.43 (dd, $J=12.97$, 7.25 Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.02-3.15 (m, 1H), 3.71 (d, $J=13.19$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=13.19$ Hz, 1H), 4.12-4.39 (m, 4H), 4.82 (s, 1H), 7.11 (dd, $J=8.13$, 1.98 Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 2H).

MS(ESI) (Nega) m/z ; 531 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

$[\alpha]_D^{27} = -15.1^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

【0107】

(7) 氷冷下、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘ

キサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 28 mg に、4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液 2.8 mL を加え、6 時間攪拌した後、室温にて 18 時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した後、分液を行った。水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 21 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J=6.2$ Hz, 3H), 2.03-2.28 (m, 3H), 2.35-2.51 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.16-4.40 (m, 4H), 7.12 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z, 433 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -8.4^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.56$)

【0108】

(8) 参考例 2 の (6) と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 28 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 17 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O , TMS); 2.31-2.77 (m, 4H), 3.59-3.74 (m, 1H), 4.06 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.15 (m, $J=13.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.77$ Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H).

MS(ESI)(Nega) 375 ($\text{M}-\text{H}^-$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -14.6^\circ$ (1N NaOH, $c=0.29$)

【0109】

参考例 6

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-[N, N-(3,4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) N, N-ジメチルホルムアミド 1.36 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 136 mg に炭酸カリウム 71 mg 及び、ヨウ化メチル 64 μL を加え、室温にて 3 日間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコーゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 5:1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[N, N-(3,4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 126 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.28 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 2.16-2.58 (m, 3H), 2.80-3.07 (m, 2H), 3.29 (d, $J=13.62$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=13.62$ Hz, 1H), 4.05-4.43 (m, 4H), 4.86 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=8.35, 1.76$ Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 547 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -51.9^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

【0110】

(2) 参考例 5 の (7) と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[N, N-(3,4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 124 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-[N, N-(3,4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]

] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 96 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03-2.21 (m, 1H), 2.23-2.60 (m, 3H), 2.68-2.84 (m, 1H), 3.22 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 4.18-4.32 (m, 4H), 7.07 (dd, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -24.9^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.84$)

【0111】

(3) 参考例 2 の (6) と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-[(3,4-ジクロロベンジル)-メチル-アミノ]-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 94 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-[N,N-(3,4-ジクロロベンジル)メチル-アミノ]-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 62 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O , TMS); 2.31-2.41 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.73-2.82 (m, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 4.01 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.61-7.69 (m, 2H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 389 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -35.2^\circ$ (1N NaOH, $c=0.51$)

【0112】

参考例 7

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) クロロホルム 0.17 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-3-アミノ-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 17 mg に、ピリジン 7.3 μL 、及び 3,4-ジクロロベンゾイル クロリド 14 mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコーゲル C200、展開溶媒: クロロホルム-エタノール=100:1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 21 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.19 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J=7.25$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.21-2.64 (m, 3H), 2.82-2.91 (m, 1H), 4.07-4.37 (m, 4H), 4.58-4.75 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.39-6.50 (m, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 545 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +12.1^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.9$)

【0113】

(2) 参考例 5 の (7) と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 107 mg より (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 85 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.30 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.09-2.43 (m, 3H), 2.53-2.38 (m, 1H), 4.19-4.38 (m, 4H), 4.52-4.71 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 469 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +8.3^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.93$)

【0114】

(3) 参考例2の(6)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル48mgより、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸24mgを得た。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O, TMS); 2.33-2.42 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 4.46-4.55 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.87-7.90 (m, 1H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 389 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{28} = +6.0^\circ$ (CHCl₃, c=0.34)

【0115】

参考例8

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成
(1) ピリジン3.7mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル202mgに塩化3, 4-ジクロロベンゾイル234mgを加え、窒素雰囲気下、室温で28時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル100mLを加え、この酢酸エチル溶液を飽和硫酸銅水溶液および水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコーゲルC200、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=10:1)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル298mgを得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃); 1.35 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.35-2.55 (m, 3H), 2.77-2.87 (m, 1H), 4.31 (q, J=7.3 Hz, 2H), 5.24-5.46 (m, 3H), 7.28-7.60 (m, 6H), 7.90-8.20 (m, 2H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 558 (M+Na)⁺

【0116】

(2) 参考例2の(5)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル298mgより(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル218mgを得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1.33 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.25-2.80 (m, 4H), 4.28 (q, J=7.3 Hz, 2H), 5.05-5.13 (m, 1H), 5.16 (d, J=12.3 Hz, 1H), 5.31 (d, J=12.3 Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.20 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.2 Hz, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 532 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{22} = +31.8^\circ$ (CHCl₃, c=0.55)

【0117】

(3) エタノール10mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-ジエチルエステル218mgに、5%パラジウム炭素15mgを加え水素雰囲気下、室温で50分間攪拌した。セライトを用いてパラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、得られた固体をテトラヒドロフラン2mLと水1mLの混合溶媒に溶解した。この溶液に、氷冷下、水酸化リチウム1水和物10mgを加え30分間攪拌した。氷冷下、1規定塩酸0.5mLを加え、水で50mLに希釈した後、イオン交換樹脂(AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒:水、40%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液)にて精製し、(1

R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 25 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O , TMS); 2.40-2.45 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 5.28-5.36 (m, 1H), 7.68 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 390 (M-H) $^-$

$[\alpha]_D^{28} = +9.2^\circ$ (MeOH, $c=0.23$)

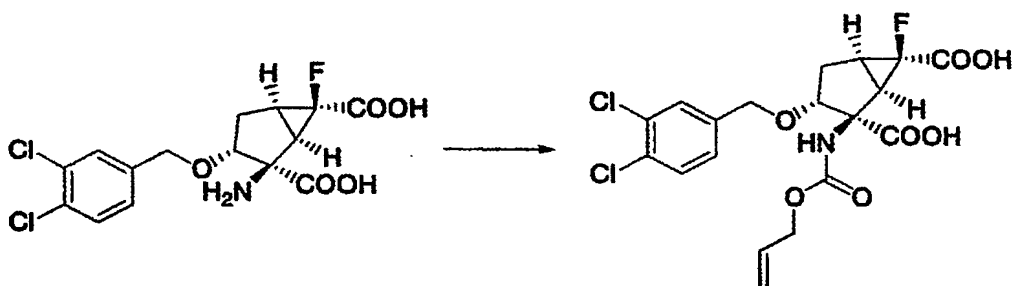
【0118】

実施例 1

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-カルボン酸 6-ジエチルカルバモイルメチルエステルの合成

(1)

【化20】



【0119】

ジオキサン 2.6 mL に懸濁した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-6-フルオロ-3-(3, 4-ジクロロベンジル) - 6-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 740 mg に、飽和炭酸水素ナトリウム 6.7 mL を加え、室温で 10 分間攪拌した。この溶液に、クロロギ酸アリル 0.41 mL を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。この反応溶液に水 2.6 mL を加え、この水層を酢酸エチルで洗浄した後、氷浴中、1 規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アリルオキシカルボニルアミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 930 mg を得た。

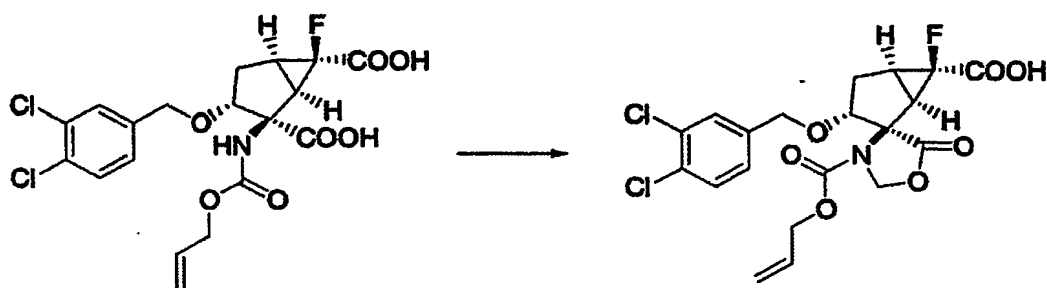
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , TMS); 2.15-2.53 (m, 3H) 2.89-3.01 (m, 1H) 4.06-4.19 (m, 1H) 4.46 (d, $J=11.7$ Hz, 1H) 4.55 (d, $J=4.8$ Hz, 1H) 4.71 (d, $J=11.7$ Hz, 1H) 5.16-5.20 (m, 1H) 5.29-5.36 (m, 1H) 5.89-5.99 (m, 1H) 7.22 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H) 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)

MS(ESI)(Nega)m/z; 460 (M-H) $^-$

【0120】

(2)

【化 2 1】



【0121】

ベンゼン 10 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アリルオキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 380 mg、パラホルムアルデヒド 109 mg、パラトルエンスルホン酸 1水和物 8 mg の混合物を Dean-Stark 水分分離器を付け 3.5 時間、加熱還流した。放冷後、酢酸エチルで希釈し、この酢酸エチル溶液を水洗した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、(1'R, 2'R, 3'R, 5'R, 6'R) - 3'-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6'-フルオロ-3-アリルオキシカルボニル-5-オキソ-オキサゾリジノン-4-スピロ-2'-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6'-カルボン酸 370 mg を得た。

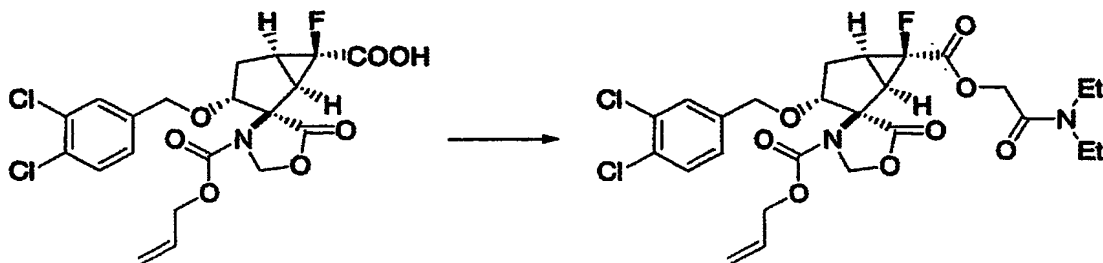
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS); 2.07-2.54 (m, 4 H) 4.17-4.24 (m, 1 H) 4.39 (d, J=12.3 Hz, 1 H) 4.52 (d, J=12.3 Hz, 1 H) 4.63 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 5.23 (d, J=4.4 Hz, 1 H) 5.28-5.54 (m, 2 H) 5.53 (d, J=4.5 Hz, 1 H) 5.85-5.98 (m, 1 H) 7.07 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.2 Hz, 1 H).

MS(ESI) (Nega) m/z; 472 (M-H)⁻

【0122】

(3)

【化 2 2】



【0123】

N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL に溶解した (1'R, 2'R, 3'R, 5'R, 6'R) - 3'-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6'-フルオロ-3-アリルオキシカルボニル-5-オキソ-オキサゾリジノン-4-スピロ-2'-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6'-カルボン酸 58 mg に、炭酸カリウム 37 mg 及び N, N-ジエチルクロロアセトアミド 37 μL を加え、室温で 15 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で酢酸エチル層を洗浄した後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: シキカゲル 60N (関東化学)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1:2) にて精製し、(1'R, 2'R, 3'R, 5'R, 6'R) - 3'-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6'-フルオロ-3-アリルオキシカルボニル-5-オキソ-オキサゾリジノン-4-スピロ-2'-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6'-カルボン酸 6-(N, N-ジエチルアミノカルボニルメチル) エステル 60 mg を得た。

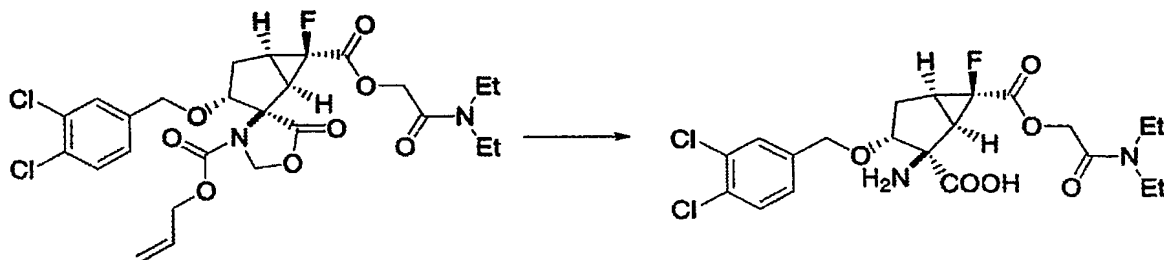
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.12 (t, $J=7.23\text{Hz}$, 3 H) 1.23 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3 H) 2.21-2.60 (m, 4 H) 3.23 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2 H) 3.38 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2 H) 4.19-4.27 (m, 1 H) 4.38 (d, $J=12.3\text{ Hz}$, 1 H) 4.52 (d, $J=12.3\text{ Hz}$, 1 H) 4.63-4.65 (m, 2 H) 4.74 (d, $J=14.1\text{ Hz}$, 1 H) 4.85 (m, $J=14.1\text{ Hz}$, 1 H) 5.23 (d, $J=4.3\text{ Hz}$, 1 H) 5.24-5.33 (m, 2 H) 5.51 (d, $J=4.3\text{ Hz}$, 1 H) 5.87-6.00 (m, 1 H) 7.07 (dd, $J=8.2, 2.0\text{ Hz}$, 1 H) 7.31 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1 H) 7.40 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1 H).

MS(ESI) (Pos) m/z ; 609 ($M+\text{Na}$) $^+$

【0124】

(4)

【化23】



【0125】

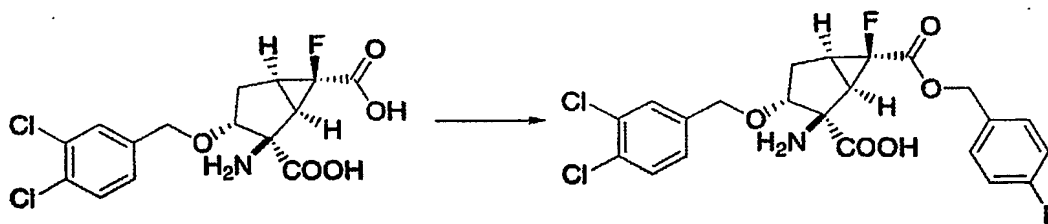
クロロホルムに溶解した (1' R, 2' R, 3' R, 5' R, 6' R) - 3' - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6' - フルオロ - 3 - アリルオキシカルボニル - 5 - オキソ - オキサゾリジノン - 4 - スピロ - 2' - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6' - カルボン酸 6 - (N, N-ジエチルアミノカルボニルメチル) エステル 58 mg に、窒素雰囲気下、1, 3-ジメチルバルビツール酸 46 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 4 mg を加え、40℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチル加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体をろ別後、ろ液を減圧下濃縮し得られた残渣を逆相クロマトグラフィー (ワコーゲル 50C18 (和光純薬) : 展開溶媒 水 ~ 50% アセトニトリル水溶液) にて精製し、得られた固体をさらに酢酸エチルで洗浄し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - カルボン酸 6 - (N, N-ジエチルアミノカルボニルメチル) エステル 5 mg を得た。

【0126】

実施例 2

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - (4-フルオロベンジル) エステルの合成

【化24】



【0127】

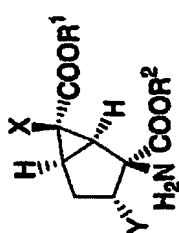
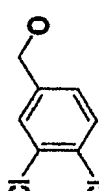
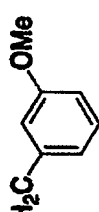
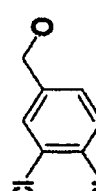
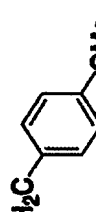
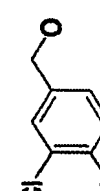
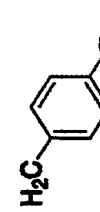
4-フルオロベンジルアルコール 0.3 mL に懸濁させた (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 30 mg に、室温で、塩化チオニル 23

μLを加えた後、60℃で3日間攪拌した。放冷後、反応溶液を逆相クロマトグラフィー（ワコーゲル 50C18（和光純薬）：展開溶媒 水～70%アセトニトリル水溶液）にて精製し、（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アミノ-3-（3, 4-ジクロロベンジルオキシ）-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-（4-フルオロベンジル）エステル 5mgを得た。

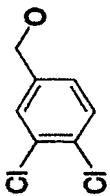
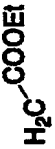
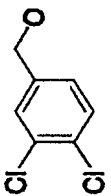
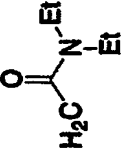
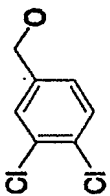
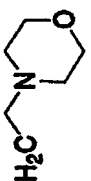
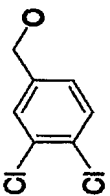
【0128】

実施例1及び2に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造及び物性データを以下の表に示す。

【表1】

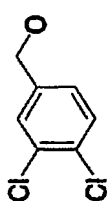
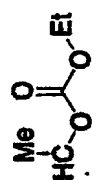
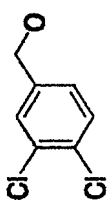
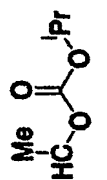
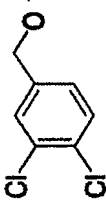
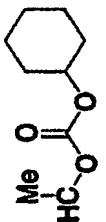
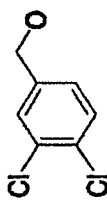
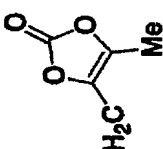
							
化合物番号	X	Y	R ¹	R ²	NMR (300 MHz, TMS, CD3OD)	MS ESI (Nega)	実施例
1	F			H	2.31-2.63 (m, 4 H) 3.79 (s, 3 H) 3.96-4.06 (m, 1 H) 4.46 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 1 H) 4.59 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 6.85-6.97 (m, 3 H) 7.22-7.31 (m, 2 H) 7.41-7.56 (m, 2 H)	496 (M-H) ⁻	2
2	F			H	2.30-2.63 (m, 4 H) 3.79 (s, 3 H) 3.95-4.03 (m, 1 H) 4.46 (d, <i>J</i> =12.4 Hz, 1 H) 4.58 (d, <i>J</i> =12.4 Hz, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 6.90 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2 H) 7.29 (m, 3 H) 7.44 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1 H)	496 (M-H) ⁻	1
3	F			H	2.30-2.65 (m, 4 H) 3.95-4.05 (m, 1 H) 4.46 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 1 H) 4.58 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 1 H) 5.21 (s, 1 H) 7.06-7.14 (m, 2 H) 7.25-7.30 (m, 1 H) 7.38-7.46 (m, 3 H) 7.51-7.55 (m, 1 H)	484 (M-H) ⁻	2

【表 2】

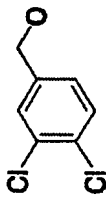
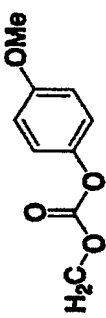
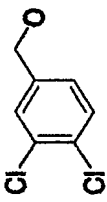
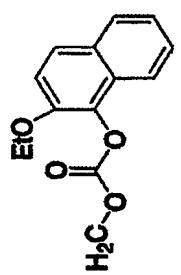
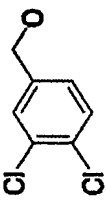
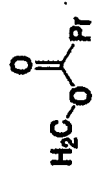
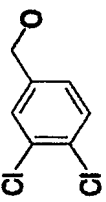
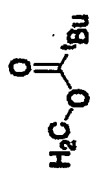
4	F			H	1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.42-2.68 (m, 4 H) 3.98-4.08 (m, 1 H) 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 4.48 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 4.60 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 4.76 (s, 2 H) 7.29 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)	462 (M-H) ⁻	1
5	F			H	1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.42-2.68 (m, 4 H) 3.32-3.43 (m, 4 H) 3.98-4.09 (m, 1 H) 4.48 (d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 4.60 (d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 4.94 (s, 2 H) 7.26-7.32 (m, 1 H) 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.53-7.56 (m, 1 H)	489 (M-H) ⁻	1
6*	F			H	(300 MHz, D2O, TMSP) 2.47-1.58 (m, 4 H) 3.33-3.41 (m, 4 H) 3.52-3.58 (m, 2 H) 3.92-4.13 (m, 5 H) 4.48-4.64 (m, 4 H) 7.29 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1 H) 7.53-7.56 (m, 2 H)	489 (M-H) ⁻	1
7	F		Farnesyl	H	1.60 (s, 6 H) 1.66 (s, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 1.92-2.18 (m, 8 H) 2.22-2.61 (m, 4 H) 3.83-3.96 (m, 1 H) 4.46 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H) 4.63 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H) 4.70 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H) 5.02-5.16 (m, 2 H) 5.30-5.39 (m, 1 H) 7.24-7.32 (m, 1 H) 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.51-7.57 (m, 1 H)	580 (M-H) ⁻	1

* 2塩酸塩

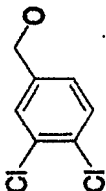
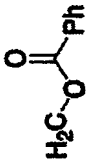
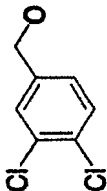
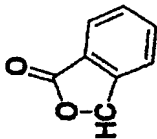
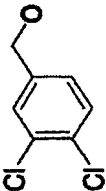
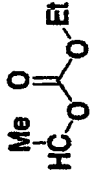
【表3】

8	F			H	1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 1.5 H) 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 1.5 H) 1.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1.5 H) 1.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1.5 H) 2.49 (m, 4 H) 4.01 (m, 1 H) 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 4.47 (d, $J=11.8$ Hz, 1 H) 4.59 (m, $J=11.8$ Hz, 1 H) 6.76 (q, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.28 (dd, $J=8.2$, 2.0 Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)	492 (M-H) ⁻	1
9	F			H	1.27 (d, $J=6.2$ Hz, 6 H) 1.51 (d, $J=6.2$ Hz, 3 H) 2.31-2.66 (m, 4 H) 3.98-4.05 (m, 1 H) 4.47 (d, $J=11.8$ Hz, 1 H) 4.59 (d, $J=11.8$ Hz, 2 H) 6.76 (q, $J=6.2$ Hz, 1 H) 7.28 (dd, $J=8.2$, 2.0 Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)	506 (M-H) ⁻	1
10	F			H	1.21-1.61 (m, 8 H) 1.68-1.96 (m, 4 H) 2.30-2.66 (m, 4 H) 3.98-4.07 (m, 1 H) 4.47 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 4.57-4.67 (m, 2 H) 6.76 (q, $J=5.3$ Hz, 1 H) 7.28 (dd, $J=8.3$, 2.0 Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)	546 (M-H) ⁻	1
11	F			H	2.18 (s, 3 H) 2.32-2.66 (m, 4 H) 3.95-4.08 (m, 1 H) 4.47 (d, $J=11.8$ Hz, 1 H) 4.59 (d, $J=11.8$ Hz, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 7.25-7.32 (m, 1 H) 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.51-7.57 (m, 1 H)	488 (M-H) ⁻	1

【表 4】

12	F			H	2.34-2.67 (m, 4 H) 3.87 (s, 3 H) 3.95-4.06 (m, 1 H) 4.46 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 4.58 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 6.05 (s, 2 H) 7.02 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H) 7.24-7.30 (m, 1 H) 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.50-7.56 (m, 1 H) 8.00 (d, $J=9.0$ Hz, 3 H)	540 (M-H) ⁻	1
13	F			H	1.41 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 2.44-2.69 (m, 4H) 3.99-4.10 (m, 4H) 4.26 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 4.48 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 4.60 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 6.15 (s, 2H) 7.25-7.56 (m, 6H) 7.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.85 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H)	604 (M-H) ⁻	1
14	F			H	0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.64 (sextet, $J=7.4$ Hz, 2 H) 2.31-2.97 (m, 6 H) 3.97-4.06 (m, 1 H) 4.47 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H) 4.59 (d, $J=12.1$ Hz, 2 H) 5.83 (s, 2 H) 7.28 (dd, $J=8.2$, 2.0 Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)	476 (M-H) ⁻	1
15	F			H	1.20 (s, 9 H) 2.34-2.66 (m, 4 H) 3.96-4.04 (m, 1 H) 4.47 (d, $J=11.8$ Hz, 1 H) 4.59 (d, $J=11.8$ Hz, 1 H) 5.83 (s, 2 H) 7.28 (dd, $J=8.2$, 2.0 Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)	490 (M-H) ⁻	1

【表5】

16	F			H	2.35-2.66 (m, 4 H) 3.97-4.05 (m, 1 H) 4.46 (d, J=12.1 Hz, 1 H) 4.58 (d, J=12.1 Hz, 1 H) 6.08 (s, 2 H) 7.27 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.48-7.56 (m, 3 H) 7.61-7.69 (m, 2 H) 8.05 (d, J=7.2 Hz, 2 H)	510 (M-H) ⁻	1
17	F			H	2.35-2.67 (m, 4 H) 3.96-4.06 (m, 1 H) 4.46 (d, J=12.0 Hz, 1 H) 4.59 (d, J=12.0 Hz, 1 H) 7.27 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.52-7.54 (m, 2 H) 7.69-7.95 (m, 4 H)	508 (M-H) ⁻	1
18	H			H	1.22-1.32 (m, 3 H) 1.42-1.50 (m, 3 H) 1.87-1.94 (m, 1 H) 2.11-2.27 (m, 2 H) 2.32-2.41 (m, 2 H) 3.61-3.70 (m, 1 H) 4.11-4.23 (m, 2 H) 4.44 (d, J=11.97 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=11.97 Hz, 1 H) 6.63-6.72 (m, 1 H) 7.22-7.30 (m, 1 H) 7.45 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H)	474 (M-H) ⁻	1

【産業上の利用可能性】

【0129】

本発明により、統合失調症、不安及びその関連疾患、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有効な医薬品の開発が期待される。

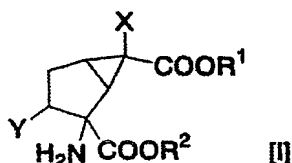
【書類名】要約書

【要約】

【課題】統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、経口活性の高いグルーブIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供する。

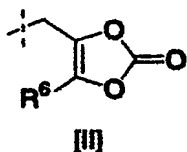
【解決手段】式 [I]

【化1】



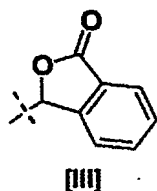
[式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、ファルネシル基、1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 $-C(O)NR^3R^4$ （式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を示す。）で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式 $-CHR^5OC(O)ZR^6$ （式中、 Z は、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、 R^5 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示し、 R^6 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式 [II]

【化2】



(式中、 R^6 は前記と同義である。)で表される基、又は式 [III]

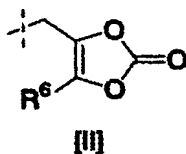
【化3】



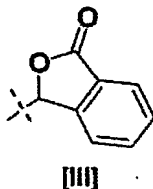
で表される基を示す。

あるいは、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子のとき、他方がファルネシル基、1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 $-C(O)NR^3R^4$ （式中、 R^3 及び R^4 は前記と同義である。）で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式 $-CHR^5OC(O)ZR^6$ （式中、 Z 、 R^5 及び R^6 は前記と同義である。）で表される基、式 [II]

【化4】



(式中、 R^6 は前記と同義である。)で表される基、又は式 [III]
【化5】



で表される基を示す。

Xは水素原子又はフッ素原子を示す。

Yは、 $-OCHR^7R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-SCHR^7R^8$ 、 $-S(O)_nCHR^7R^8$ 、 $-NHCHR^7R^8$ 、 $-N(CHR^7R^8)_2$ 、 $-NHCOR^7$ 、又は $-OCOR^9$ で表される基を示す。

ただし、式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^9 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。]

で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【選択図】なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 3 7 3 5 1 1
受付番号	5 0 3 0 1 8 1 5 6 0 1
書類名	特許願
担当官	第七担当上席 0 0 9 6
作成日	平成 1 5 年 1 1 月 1 0 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成 15 年 10 月 31 日
-------	-------------------

特願 2 0 0 3 - 3 7 3 5 1 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 2 8 1 9]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 2 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号
氏 名	大正製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.